

А. И. Качапут

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ИНЪЕКЦИОННОЙ СУСПЕНЗИИ НА ОСНОВЕ БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА И БЕТАМЕТАЗОНА НАТРИЯ ФОСФАТА

Центральная лаборатория фармацевтической разработки  
ОАО «Фармак», г. Киев, Украина

*Используя научные подходы математического планирования эксперимента, а именно, метод случайного баланса, изучено влияние количественных факторов на основные показатели качества инъекционной суспензии на основе субстанций бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата. Определены наиболее существенные факторы, которые влияют на формуляцию и основные показатели качества разрабатываемой суспензии для парентерального применения. Определение существенных факторов проводили с помощью диаграмм рассеивания, которые были построены на основе статистической обработки полученных результатов. Разницу средних значений на диаграмме выражали через медианы. Выявление доминирующих факторов проводили по длине медиан и по количеству точек, которые выделились. При необходимости, для установления дополнительных значимых эффектов проводили коррекцию полученных результатов.*

**Ключевые слова:** суспензия для инъекций, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, математическое планирование эксперимента, метод случайного баланса, количественные факторы, формуляция препарата.

### ВВЕДЕНИЕ

В связи с открытием многих активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), нерастворимых в воде и физиологических растворах, а также необходимостью создания пролонгированных лекарственных форм, в фармацевтической промышленности все большее внимание начинает уделяться разработке препаратов в форме суспензий для инъекций. Доказано, что преимуществами таких лекарственных форм является возможность пролонгирования терапевтического эффекта, повышение биодоступности малорастворимых субстанций и одновременное использование несовместимых АФИ. При разработке состава суспензий перед разработчиком возникают сложные задачи: выбор вспомогательных веществ, получение необходимого размера и распределение взвешенных частиц АФИ, разработка аналитических методов контроля качества препаратов, масштабирование в производственные условия, наличие асептических условий производства, изучение микробиологических и фармакологических показателей.

Ревматические болезни рассматриваются во всем мире как одна из самых распространенных патологий и как одна из наиболее значимых медицинских и соци-

ально-экономических проблем современного общества [1]. Сегодня ревматическая патология занимает третье место после заболеваний органов кровообращения и пищеварения. Наибольшую долю среди ревматических болезней составляет ревматоидный артрит – одно из наиболее инвалидизирующих и распространенных заболеваний соединительной ткани [2]. При суставной форме ревматоидного артрита с преимущественным поражением крупных суставов целесообразно внутрисуставное введение глюкокортикостероидов. Согласно принятой в настоящее время стратегии лечения ревматоидного артрита, глюкокортикостероиды используют, главным образом, как «мост-терапию», назначая их при высокой активности заболевания несколько месяцев до наступления эффекта с последующим постепенным снижением дозы до ее отмены [3].

Широко распространенными являются «депо-формы» глюкокортикостероидов, которые обеспечивают длительное терапевтическое действие после введения парентеральным путем. Одним из направлений пролонгации терапевтического действия препаратов является использование суспензионных инъекционных форм [4].

Научно-технический прогресс в фармации сегодня неразрывно связан с ин-

тенсификацией научных исследований. Зарожденные в середине 20–30-х годов прошлого столетия основные положения дисперсионного и регрессионного анализа стали основанием нового направления в экспериментальных исследованиях – математического планирования эксперимента (МПЭ).

Интерес исследователей к методам МПЭ очевиден. С их помощью возможно существенно изменить ошибку эксперимента, упростить количество исследований, получить математические модели процессов, на их основе дать количественную оценку влияния факторов и принимать решение на основе четких формализованных правил.

Процесс создания готового лекарственного средства, учитывая стадии экспериментальных исследований, является сложным и длительным. Технологические эксперименты включают необходимость изучения большого количества качественных и количественных факторов. Увеличение количества технологических приемов, появление нового оборудования и новых вспомогательных веществ приводят к необходимости проведения объемных исследований для выбора оптимальных факторов. План любого эксперимента должен быть разработан так, чтобы сократить количество факторов, но в то же время, у экспериментатора должна быть возможность проанализировать эксперимент и получить достоверные результаты. Такого компромисса можно добиться при проведении исследований с использованием

МПЭ, которое на протяжении многих лет использовали зарубежные и отечественные исследователи [5].

Учитывая результаты предыдущих исследований по выбору оптимального качественного состава лекарственного средства в форме суспензии для инъекций на основе субстанций бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата [6], основной целью данных исследований является изучение влияния количественных факторов на основные показатели качества разрабатываемой суспензии для парентерального применения, а также определение наиболее существенных факторов, которые влияют на разработку состава и основные показатели качества препарата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели исследований было использовано МПЭ, а именно, метод случайного баланса. Определение существенных факторов проводили с помощью диаграмм рассеивания. Разницу средних значений на диаграмме выражали через медианы.

Учитывая результаты предыдущих экспериментов [6], для исследований количественных характеристик были отобраны лучшие вспомогательные вещества и параметры технологического процесса (таблица 1).

Модельные растворы исследовали по основным фармакотехнологическим показателям соответственно с методиками Государственной Фармакопеи Украины и

Таблица 1 – Количественные факторы и их уровни, которые изучались при разработке инъекционной суспензии на основе бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата

Фактор	Уровень фактора		
	Нижний «-»	Основной «0»	Верхний «+»
x <sub>1</sub> – содержание натрия хлорида, г/100 мл (компания Salinen Austria AG, Австрия)	0,35	0,55	0,75
x <sub>2</sub> – содержание полисорбата 80, г/100 мл (компания Fluka, Германия)	0,01	0,03	0,05
x <sub>3</sub> – содержание кармелозы натрия (Walocel® CRT 30 PA) / полиэтиленгликоля 4000, г/100 мл (компания Dow Wolff Cellulosics GmbH, Германия для кармелозы натрия и Fluka, Германия для полиэтиленгликоля 4000)	0,32/1,5	0,52/2,5	0,72/3,5
x <sub>4</sub> – время диспергирования, мин	10	20	30
x <sub>5</sub> – скорость вращения диспергатора, об/мин	2000	3000	4000
x <sub>6</sub> – температура воды для инъекций для смачивания бетаметазона дипропионата, °С	20	25	30

Европейской Фармакопеи действующих изданий [7–9].

Для исследований были взяты субстанции активных веществ бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата, а также вспомогательные вещества, которые отвечали требованиям Европейской Фармакопеи действующего издания.

На основе статистической обработки полученных результатов строили диаграммы рассеивания. Длина медиан указывает на величину влияния исследуемого фактора на изучаемый показатель, а направление ориентирования медианы показывает, в какую сторону направлено это влияние. Выявление доминирующих факторов также проводили по количеству точек, которые выделились. Точками, которые выделяются, называются точки, принадлежащие какому-либо уровню фактора и находящиеся

выше верхней (или нижней) точки другого уровня этого же фактора. Чем больше число точек, которые выделились, и чем больше разница медиан, тем более значимый фактор.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

План эксперимента по методу случайного баланса и результаты исследований разрабатываемой суспензии приведены в таблице 2.

Влияние количественных факторов на скорость смачивания субстанции бетаметазона дипропионата представлено на рисунке 1.

Анализ диаграммы рассеивания результатов исследования влияния количественных факторов на скорость смачивания бетаметазона дипропионата показал,

Таблица 2 – План эксперимента и результаты исследований инъекционной суспензии на основе бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата

№ серии	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	x <sub>6</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>
1	-	-	-	+	+	+	84	14	310	3,04	223	2
2	-	+	-	+	-	+	72	15	320	3,27	230	3
3	+	-	-	-	-	-	90	20	300	3,73	267	2
4	+	+	-	-	+	-	70	18	330	3,41	275	3
5	-	-	+	+	-	-	88	17	360	4,15	235	3
6	-	+	+	-	+	+	74	12	400	4,65	239	4
7	+	-	+	+	+	-	86	16	380	4,48	262	4
8	+	+	+	-	-	+	68	11	390	4,78	281	3

Примечание: y<sub>1</sub> – время смачивания бетаметазона дипропионата, сек.; y<sub>2</sub> – ресуспендируемость, сек.; y<sub>3</sub> – время устойчивости суспензии, сек.; y<sub>4</sub> – вязкость, мПа \* сек.; y<sub>5</sub> – осмоляльность, мосмоль / кг; y<sub>6</sub> – внешний вид суспензии, баллы.

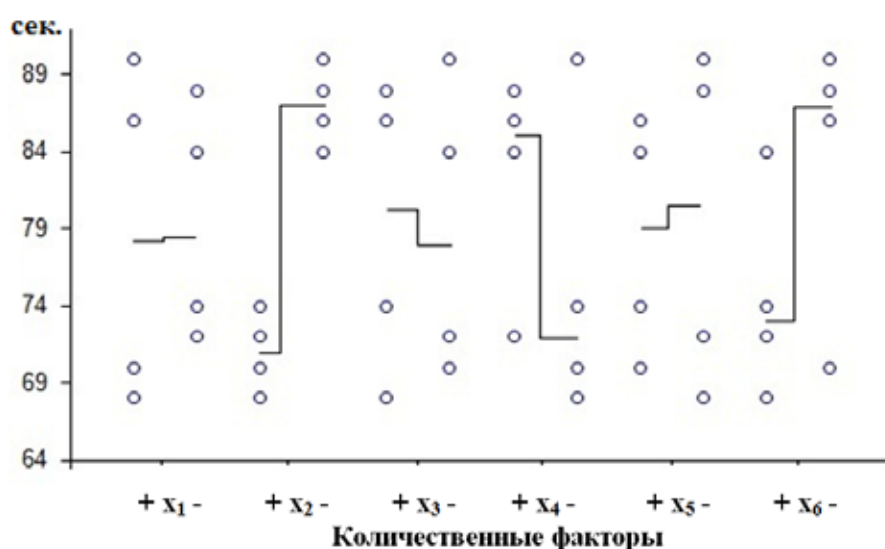


Рисунок 1 – Диаграмма рассеивания влияния количественных факторов на скорость смачивания субстанции бетаметазона дипропионата

что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_2$  и  $x_6$  как по величине медиан, так и по количеству точек, что выделились. Причем при увеличении концентрации полисорбата 80 и повышении температуры воды для инъекций уменьшается время смачивания бетаметазона дипропионата, а это, в свою очередь, существенно сокращает общее время приготовления суспензии. Поскольку в соответствии с дизайном эксперимента время

и скорость диспергирования не имеют влияния на скорость смачивания бетаметазона дипропионата, выделение значимых факторов было остановлено, так как с позиции фармацевтической технологии уже была получена информация о влиянии факторов на скорость смачивания бетаметазона дипропионата.

Влияние количественных факторов на ресуспендируемость представлено на рисунке 2.

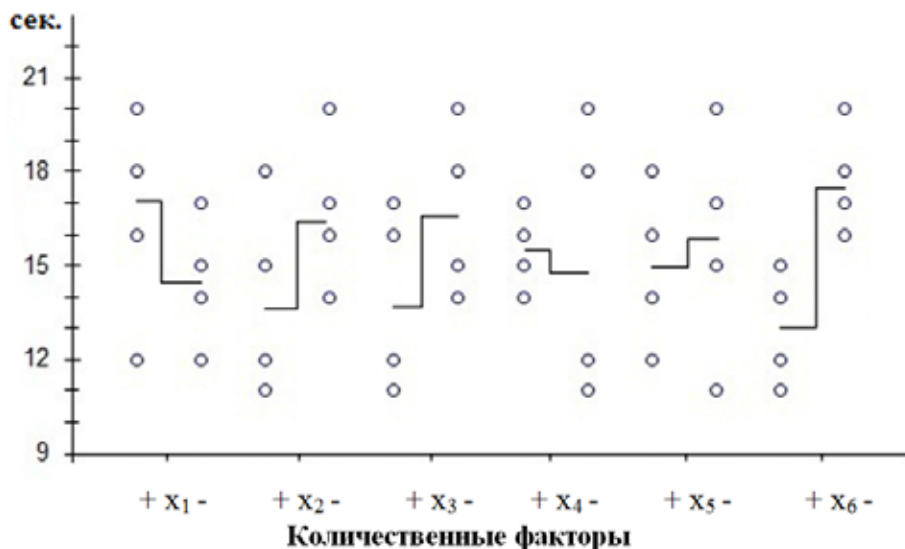


Рисунок 2 – Диаграмма рассеивания влияния количественных факторов на ресуспендируемость суспензии

Анализ диаграммы рассеивания результатов исследования влияния количественных факторов на ресуспендируемость показал, что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_3$  и  $x_6$  как по величине медиан, так и по количеству точек, что выделились. Причем при увеличении концентрации кармеллозы натрия, полиэтиленгликоля 4000 и повышении температуры воды для инъекций уменьшается время ресуспендирования, что существенно улучшает потребительские качества продукта. Анализ влияния других факторов показал, что при повышении концентрации полисорбата 80 время ресуспендирования также уменьшается.

На следующем этапе исследований, установив эффекты факторов  $x_3$  и  $x_6$ , которые имеют значимость, им давали количественную оценку. Для этого сначала были рассчитаны линейные факторы  $E_{x_3}$  и  $E_{x_6}$ , остаточная дисперсия  $S_R^2$  и квадратические погрешности  $S_R$  и  $S_p$ . После этого

рассчитанное экспериментальное значение t-критерия для факторов  $x_3$  и  $x_6$  было сравнено с табличным. Если экспериментальное значение t-критерия для выбранного линейного фактора больше табличного, то данный линейный фактор считается значимым. Для линейного фактора  $x_3$  рассчитанное экспериментальное значение t-критерия составило 5,88, что есть больше табличного (1,943). Таким образом, линейный фактор  $x_3$  можно считать значимым. Для линейного фактора  $x_6$  рассчитанное экспериментальное значение t-критерия составило 10,16, что больше табличного (1,943). Таким образом, линейный фактор  $x_6$  также можно считать значимым. Для нахождения других значимых факторов проводили коррекцию результатов наблюдения. На основе откорректированных значений строили диаграмму рассеивания и находили новые значимые эффекты, которым также давали количественную оценку. Анализ диаграммы рассеивания для

откорректированных значений влияния количественных факторов на ресуспендируемость показал, что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_1$  и  $x_2$  по разнице медиан и факторы  $x_2$  и  $x_5$  по количеству точек, которые выделились. Результаты количественной оценки этих

факторов показали, что они являются незначимыми. Этот факт указывает на то, что процесс выделения линейных эффектов можно приостановить.

Влияние количественных факторов на время устойчивости суспензии представлено на рисунке 3.

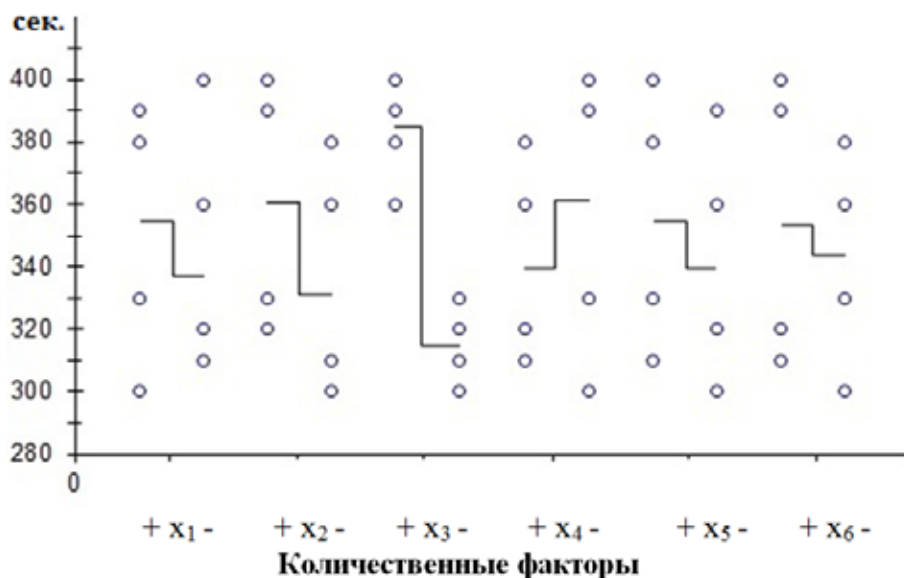


Рисунок 3 – Диаграмма рассеивания влияния количественных факторов на время устойчивости суспензии

Анализ диаграммы рассеивания результатов исследования влияния количественных факторов на скорость оседания частиц показал, что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_3$  и  $x_2$  по величине медиан и факторы  $x_4$  и  $x_1$  по количеству точек, что выделились. При этом, при увеличении концентрации кармеллозы натрия и полиэтиленгликоля 4000 увеличивается время устойчивости суспензии, что является важным показателем качества со стороны использования препарата пациентом. Увеличение содержания полисорбата 80 также способствует увеличению времени устойчивости суспензии, но данное влияние является незначительным из-за низкой концентрации данного компонента в препарате.

Количественная оценка этих значимых эффектов и факторов, выделенных после коррекции, показала, что значимыми являются факторы  $x_2$  и  $x_3$  и незначимыми –  $x_1$  и  $x_4$ .

Влияние количественных факторов на вязкость суспензии представлено на рисунке 4.

Анализ диаграммы рассеивания результатов исследования влияния количествен-

ных факторов на вязкость показал, что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_3$  и  $x_1$  по величине медиан и фактор  $x_4$  по количеству выделенных точек. При этом, при увеличении концентрации кармеллозы натрия и полиэтиленгликоля 4000 увеличивается вязкость суспензии. Чем больше вязкость суспензии, тем большее время оседания частиц. Также компоненты вязкости обеспечивают пролонгированный терапевтический эффект.

Количественная оценка этих значимых эффектов и факторов, выделенных после коррекции, показала, что значимыми являются факторы  $x_1$  и  $x_3$  и незначимыми –  $x_4$  и  $x_5$ .

Влияние количественных факторов на осмоляльность суспензии представлено на рисунке 5.

Анализ диаграммы рассеивания результатов исследования влияния количественных факторов на осмоляльность показал, что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_1$  и  $x_4$  по величине медиан, а фактор  $x_4$  по количеству выделенных точек. При увеличении концентрации натрия хлорида пропорционально увеличивается осмоляльность.

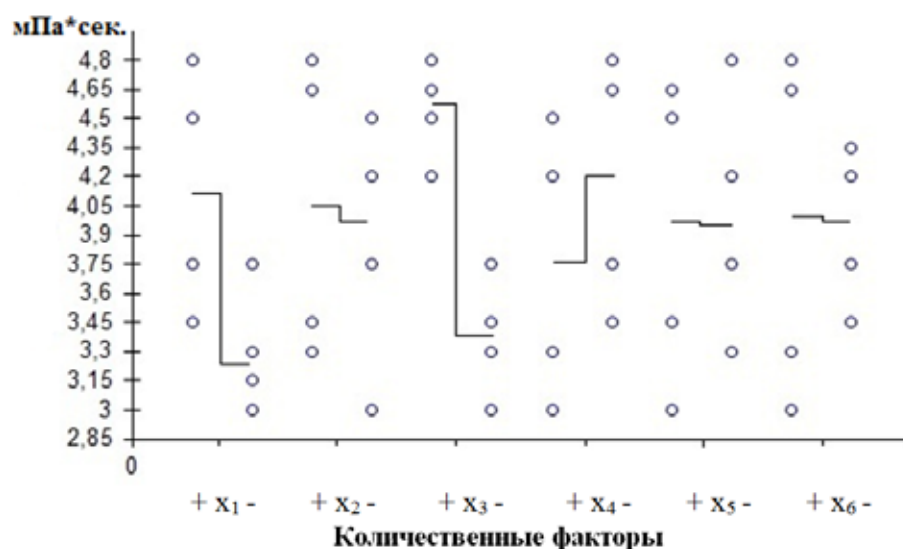


Рисунок 4 – Диаграмма рассеивания влияния количественных факторов на вязкость суспензий

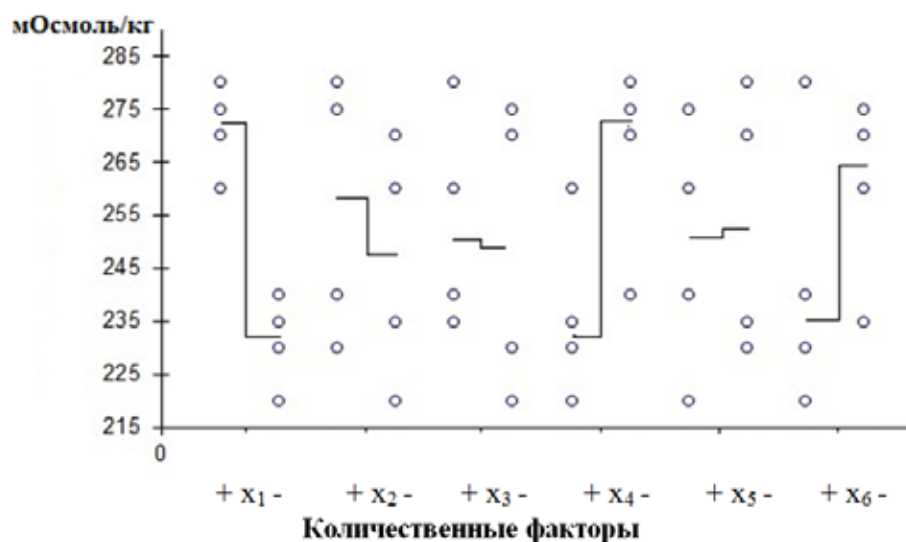


Рисунок 5 – Диаграмма рассеивания влияния количественных факторов на осмоляльность суспензии

Количественная оценка этих значимых эффектов и факторов, выделенных после коррекции, показала, что значимыми являются факторы  $x_1$  и  $x_4$  и незначимым – фактор  $x_2$ .

Влияние количественных факторов на внешний вид суспензии представлено на рисунке 6.

Анализ диаграммы рассеивания результатов исследования влияния количественных факторов на внешний вид суспензии показал, что наиболее существенно на данный показатель влияют факторы  $x_3$ ,  $x_2$  и  $x_5$  по величине медиан. При этом, при увеличении концентрации кармеллозы

натрия и полиэтиленгликоля 4000 внешний вид суспензии улучшается. При уменьшении концентрации полисорбата 80 внешний вид суспензии несколько ухудшается и при увеличении скорости диспергирования внешний вид суспензии несколько улучшается. Следует заметить, что при непродолжительном диспергировании с незначительной скоростью получают суспензии с неоднородным распределением и размером частиц. При длительном диспергировании с максимальной скоростью вращения суспензия теряет стабильность, наблюдаются коагуляция, расслоение, инверсия фаз. Поэтому при разработке тех-



нологического процесса особое внимание уделяется подбору оптимального времени и скорости диспергирования.

Количественная оценка выделенных факторов  $x_3$  и  $x_2$  показала, что эти два фактора являются значимыми. Учитывая описанную выше теоретическую важность технологи-

ческих параметров при получении суспензии (а, следовательно, и значимость факторов, которые их описывают), выделение значимых факторов было остановлено, поскольку с позиции фармацевтической технологии уже была получена информация о влиянии факторов на внешний вид суспензии.

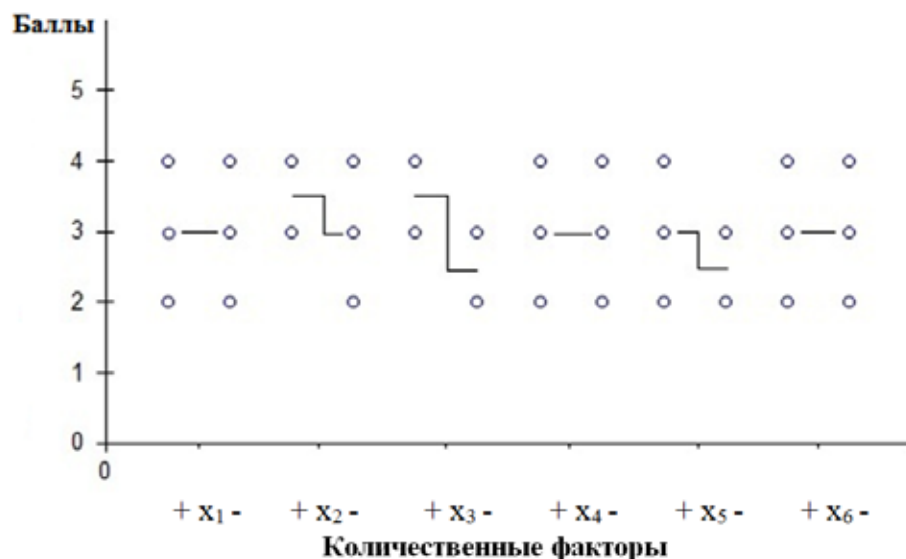


Рисунок 6 – Диаграмма рассеивания влияния количественных факторов на внешний вид суспензии

### ВЫВОДЫ

Полученные результаты исследований позволяют:

- оценить влияние количественных факторов на основные показатели качества разрабатываемой суспензии для парентерального применения на основе субстанций бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата;

- определить наиболее существенные факторы, которые влияют на разработку состава и основные показатели качества исследуемого препарата.

Исследования были проведены с использованием научных подходов математического планирования эксперимента, а именно, метода случайного баланса. Определение существенных факторов проводили с помощью диаграмм рассеивания. Разницу средних значений на диаграмме выражали через медианы.

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что наиболее существенно на скорость смачивания бетамета-

зона дипропионата влияют такие факторы, как концентрация полисорбата 80 и температура воды для инъекций; на ресуспендируемость – концентрация кармеллозы натрия и полиэтиленгликоля 4000; на время устойчивости суспензии – концентрация кармеллозы натрия, полиэтиленгликоля 4000 и полисорбата 80; на вязкость – концентрация кармеллозы натрия и полиэтиленгликоля 4000; на осмоляльность – концентрация натрия хлорида; на внешний вид суспензии – концентрация кармеллозы натрия, полиэтиленгликоля 4000, полисорбата 80 и скорость вращения диспергатора.

Вышеуказанное свидетельствует о том, что существенными факторами для разработки состава инъекционной суспензии на основе бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата являются содержание кармеллозы натрия, полиэтиленгликоля 4000 и полисорбата 80 в качестве вспомогательных компонентов состава препарата, а также скорость вращения диспергатора как параметра технологического процесса получения препарата.

**SUMMARY**

O. I. Kachaput

RESEARCH OF QUANTITATIVE  
FACTORS INFLUENCE ON MAIN  
QUALITY PARAMETERS  
OF INJECTABLE SUSPENSION BASED  
ON BETAMETHASONE DIPROPIONATE  
AND BETAMETHASONE SODIUM  
PHOSPHATE

Using scientific approaches of mathematical planning of experiment, namely, the random balance method, the effect of the quantitative factors on the main quality parameters of injectable suspension based on betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate was studied. The most significant factors that influence on the formulation and the main quality parameters of the developing suspension for parenteral use were identified. Determination of the essential factors was performed using the dispersal diagrams that were received based on the statistical processing of the results. The difference of average values in the graph was expressed by the medians. Identification of the dominant factors was conducted using the medians length and the point's quantity that stood out. If necessary, for the identification of more significant effects the correction of the results was done.

Keywords: suspension for injection, betamethasone dipropionate, betamethasone sodium phosphate, mathematical planning of experiment, random balance method, quantitative factors, formulation of drug product.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ревматоїдний артрит / Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах – 2014. – 250 с.
2. Нейко, Є.М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко,

Р. І. Яцишин, О. В. Фтефюк // Український ревматологічний журнал – 2009. – № 2. – С. 35–39.

3. Малей, М. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артрити / М. Малей // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – № 8 – С. 57–66.

4. Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical suspensions from formulation development to manufacturing / Alok K. Kulshreshtha, N. Onkar Singh, G. Wall. – London: Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. – 327 p.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / за заг. ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.

6. Качапут, О. І. Вибір якісного складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій бетаметазону дипропіонату та бетаметазону натрію фосфату / О. І. Качапут // Фармаком. – 2016. – № 1. – С. 59–66.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.

8. Державна Фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.

9. European pharmacopoeia 8<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, 2013. – 3655 p.

**Адрес для корреспонденции:**

04086, Украина,  
г. Киев, ул. Фрунзе, 63,  
ОАО «Фармак»,  
тел.: +380673705359,  
e-mail: o.kachaput@farmak.ua,  
Качапут А. И.

Поступила 23.06.2016 г.